

# A krónikus mieloid leukémia molekuláris monitorozásának aktuális kérdései

KISS RICHÁRD<sup>1</sup>, KIRÁLY PÉTER ATTILA<sup>1</sup>, GAÁL-WEISINGER JÚLIA<sup>2</sup>, MAROSVÁRI DÓRA<sup>1</sup>, GÁNGÓ AMBRUS PÉTER<sup>1</sup>, DEMETER JUDIT<sup>2</sup>, BÖDÖR CSABA<sup>1</sup>

<sup>1</sup>MTA-SE Lendület Molekuláris Onkohematológia Kutatócsoport, Semmelweis Egyetem, I. Sz. Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézet,

<sup>2</sup>Semmelweis Egyetem, I. Sz. Belgyógyászati Klinika, Budapest

## Levelezési cím:

Dr. Bödör Csaba, Semmelweis Egyetem, I. Sz. Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézet, 1085 Budapest, Üllői út 26., tel.: +36-1-215-7300/54462, e-mail: bodor.csaba1@med.semmelweis-univ.hu

## Közlésre érkezett:

2017. január 1.

## Elfogadva:

2017. január 29.

Az elmúlt másfél évtized a krónikus mieloid leukémia területén nemcsak a kezelésben, hanem a diagnózisban és monitorozásban is forradalmat hozott, így már valós idejű PCR-vizsgálat eredménye is indikálhat módosítást a terápiában. A nemzetközi skálának és a laboratóriumok közötti standardizációnak köszönhetően lehetséges a reziduális tumortömeg pontos mérése. A molekuláris válaszok terén szerzett tapasztalatoknak köszönhetően egyre pontosabb és korábbi prognózisalkotás lehetséges a korai molekuláris válasz és a BCR-ABL1 kinetika segítségével. Mindezeknek köszönhetően könnyebb kiválasztani a leghatékonyabb terápiát, és a kezelés tartós felfüggesztése is realitássá válhat a közeljövőben. Mindazonáltal a jövőben további fejlődés várható, egyrészt az automatizálás, másrészt a még mélyebb molekuláris válaszok és érzékenyebb monitorozás tekintében. *Magy Onkol* 61:57–66, 2017

**Kulcsszavak:** krónikus mieloid leukémia, BCR-ABL1, TKI-terápia, molekuláris monitorozás

*The last fifteen years brought a revolution both in treatment and diagnostics of chronic myeloid leukemia. Nowadays, the main method for monitoring of the disease is molecular monitoring with real-time PCR technology which can indicate treatment modification. With the development of the international scale and inter-laboratory standardization the residual tumor mass can be measured accurately and the results are comparable between the different laboratories. By the growing experience in the field of molecular responses we can now accurately predict treatment outcome early on with the so called early molecular response and BCR-ABL1 kinetics, allowing the selection of the best TKI with the treatment-free remission representing real option of the near future. Nevertheless, further advancements can be expected, including the workflow automatization and detection of even deeper molecular responses.*

*Kiss R, Király PA, Gaál-Weisinger J, Marosvári D, Gángó AP, Demeter J, Bödör C. Molecular monitoring of myeloid leukemia. *Magy Onkol* 61:57–66, 2017*

**Keywords:** chronic myeloid leukemia, BCR-ABL1, TKI therapy, molecular monitoring

## BEVEZETÉS

Az elmúlt bő egy évtizedben a krónikus mieloid leukémia (CML) kezelésében a tirozinkináz-gátlók (TKI) megjelenésével terápiás forradalom indult. A 10 éves betegségmentes túlélés gyakorivá vált, a betegség lényegében átkerült a járóbeteg-ellátás feladatkörébe, a terápiás célok között pedig az életminőség javítása jelentősebb lett. Ilyen például a gyermekvállalás vagy a gyógyszeresedés nélküli élet igénye, utóbbi a TKI-terápia magas költsége miatt anyagi szempontból is fontos céllá válhat a közeljövőben.

E célok elérésének érdekében a kezelés fejlődésével párhuzamosan szükségszerűen a betegség monitorozása is fejlődött. A legmodernebb molekuláris eljárások segítségével már százezres nagyságrendű leukémiás összsejtszám is kimutatható, illetve a CML esetében lehetőség van a kezelés módosítására a valós idejű mennyiségi PCR (RQ-PCR) vizsgálat eredménye alapján. Mindezekon felül a BCR-ABL1 mennyiségi kimutatásán alapuló monitorozás magában rejtí a pontos prognózis felállításának és az úgynevezett terápia nélküli remisszió („treatment-free remission”, TFR) elérésére alkalmas betegek felismerésének ígérteit is.

## A BETEGSÉG MOLEKULÁRIS SZINTŰ MONITOROZÁSA

A CML-es betegek szoros monitorozása rendkívül fontos, egyrészt a kezelés korai szakában mutatott terápiás válaszok alapján történő kezelési stratégia megválasztása, másrészt a betegség relapszusának korai észlelése szempontjából.

A krónikus fázisú (CP) CML-ben szenvedő betegek TKI-kezelésre adott válaszát hematológiai, citogenetikai és molekuláris szinten értékeljük (1. táblázat). Ezek közül a terápiás válasz folyamatos monitorozására az utóbbi kettő alkalmas, közülük az utóbbi években előtérbe került a BCR-ABL1 fúziós transzkriptum mennyiségi meghatározását végző RQ-PCR-vizsgálat a citogenetikával szemben (1. ábra). Az aktuális ajánlások értelmében citogenetikai vizsgálat elvégzése csak a diagnózis felállításakor szükséges, a betegség rutinszerű monitorozása RQ-PCR-vizsgálattal történik, ami az európai ajánlások (1) és az ezzel egyező hazai ajánlás (2) szerint az első vonalbeli TKI-kezelés módosítását is indikálhatja a 6. vagy 12. hónapban (2. ábra).

A CML-re jellemző t(9;22) transzlokáció során a létrejövő töréspont különböző területen helyezkedhet el, az esetek

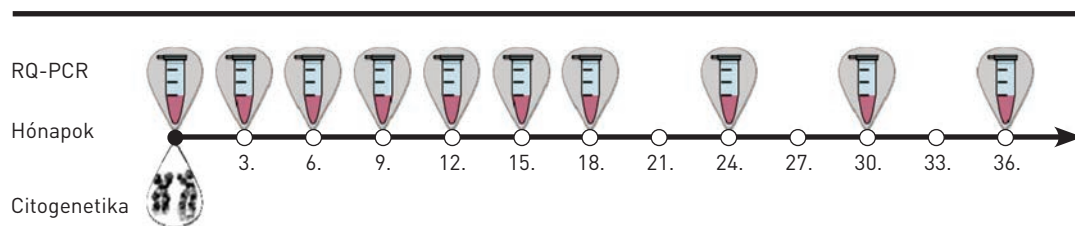
1. TÁBLÁZAT. TKI-kezelésre adott válaszok kritériumai

Válasz	Definíció
<b>Teljes hematológiai válasz (CHR)</b>	Fehérvérszám $<10 \times 10^9/L$
	Bazofil granulociták aránya $<10\%$
	Perifériás vérkenetben nincs mielocita, promielocita, mieloblaszt
	Trombocitaszám $<450 \times 10^9/L$
<b>Citogenetikai válasz (CyR)</b>	
Teljes (CCyR)	Nincs Ph+ metafázis
Részleges (PCyR)	1-35% Ph+ metafázis
Minor (mCyR)	36-65% Ph+ metafázis
Minimális (minCyR)	65-95% Ph+ metafázis
Nincs (NCyR)	$>95\%$ Ph+ metafázis
<b>Molekuláris válasz (MR)</b>	
MMR/MR3,0	BCR-ABL1 $\leq 0,1\%$
MR 4,0	BCR-ABL1 $\leq 0,01\%$
MR 4,5	BCR-ABL1 $\leq 0,0032\%$
MR 5,0	BCR-ABL1 $\leq 0,001\%$

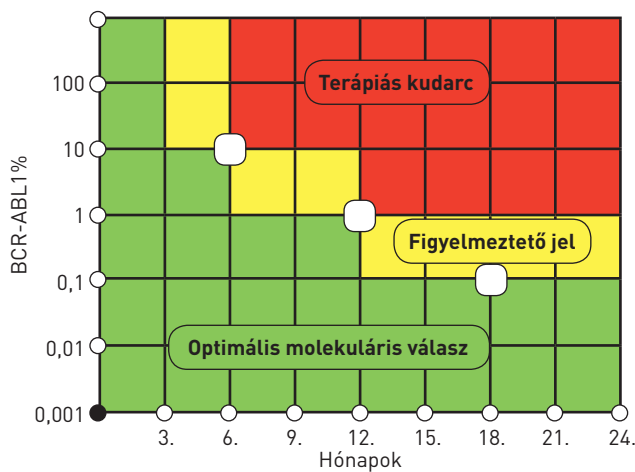
MR3,0: 3 log csökkenés, MR4,0: 4 log csökkenés, MR4,5: 4,5 log csökkenés, MR5,0: 5 log csökkenés. MR4,0-ról BCR-ABL1 negativitás mellett  $>10\,000$ , MR4,5-ről  $>32\,000$ , MR5,0-ról  $>100\,000$  standard génekópiaszám mellett beszélünk

$>95\%$ -ában úgynevezett major töréspont (M-bcr) mutatható ki, ritkábban megfigyelhető minor (m-bcr) és mikro ( $\mu$ -bcr) töréspont is (3). A megfelelő monitorozás szempontjából elengedhetetlen a töréspont pontos meghatározása a betegség diagnózisakor.

Az RQ-PCR-rel történő monitorozás során a BCR-ABL1 fúziós transzkriptum mennyiségét határozzuk meg, melyet egy kontrollgénhez viszonyítunk (jelenleg az ABL1, BCR vagy GUS háztartási géneket alkalmazzák erre), és az értékét egy nemzetközi skálán (international scale, IS) kifejezve adjuk meg. Ennek során ahelyett, hogy az adott beteg BCR-



1. ÁBRA. A terápiás válasz monitorozása CML-ben. Az aktuális ajánlások szerint citogenetikai vizsgálatra már csak a diagnózisakor van szükség, a terápiás válasz monitorozása RQ-PCR-vizsgálattal történik, a major molekuláris válasz eléréséig 3, azt követően 6 havonta



**2. ÁBRA.** A molekuláris válaszok értékelése az aktuális ELN-ajánlás alapján. A kezelés megkezdésétől számított 3. hónapban a nem megfelelő BCR-ABL1 szint csökkenés még csak figyelmeztető jelnek minősül, a 6. hónaptól azonban a BCR-ABL1<sup>IS</sup> > 10% terápiás kudarcot is jelez, amely az adott TKI-kezelés módosítását indikálja. Az ábrán a fehér négyzetek a különböző tanulmányokban meghatározott fontos végpontokat jelzik

ABL1 szintjét a saját diagnóziskori szintjéhez hasonlítanánk, a beteg molekuláris válasza egy standardizált BCR-ABL1 szinthez van mérve, illetve standardizálva van egy laboratóriumspecifikus konverziós faktorról, így az eredmények a különböző laboratóriumok között is összehasonlíthatóak. Az IS-standardizáció által a betegek molekuláris válaszáinak mélysége pontosan kvantifikálható [4, 5], és lehetővé válik a nemzetközi ajánlások pontos követése és a molekuláris válaszok egzakt kategorizálása.

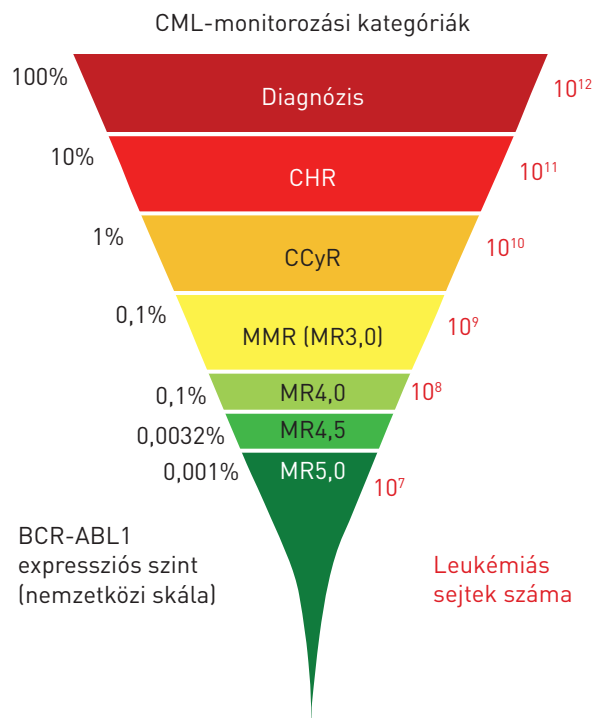
Az IS kiindulási értékhez képest 3 nagyságrendnyi csökkenést hívjuk major molekuláris válasznak („major molecular response”, MMR), vagy MR3,0-nak. Ezt követik az úgynevezett mély molekuláris válaszok („deep molecular response”, DMR), a 4, 4,5, és 5 nagyságrend csökkenéshez társuló MR4,0, MR4,5 és MR5,0. A kontrollgéneknek köszönhetően negatív BCR-ABL1 eredmény mellett is lehetőség van megállapítani a biztosan elért molekuláris válasz mélységet, ugyanis a kontrollgén kópiaszáma arányos az értékelhető RNS mennyiségével, ezáltal az adott vizsgálat érzékenysége, ennek megfelelően negatív eredmény mellett MR5,0 azt jelenti például, hogy százezer vizsgált sejt között sem volt olyan, amiben jelen lett volna a BCR-ABL1 fúziós transzkriptum, vagyis a leukémiás sejtek legalább 5 nagyságrendnyi csökkenést mutatnak [3. ábra].

### A KORAI MOLEKULÁRIS VÁLASZ (EMR) JELENTŐSÉGE

A molekuláris monitorozás pontosabbá és érzékenyebbé válásának és az összehasonlíthatóságnak köszönhetően a BCR-ABL1 fúziós transzkriptum mennyisége az aktuá-

lis terápiás válasz megítélése mellett a prognóziskötés segítésére is alkalmassá vált. Lényegessé vált az ún. korai molekuláris válasz („early molecular response”, EMR), mely a 3. hónapban mért kedvező BCR-ABL1<sup>IS</sup> érték, ugyanis ez előre jelezheti az adott TKI-terápia sikerességét [6]. David Marin a Journal of Clinical Oncologyban megjelent tanulmányának eredményeit később többen megerősítették, és feltárták a kapcsolatot a korai válasz és a különböző túlélési mutatók, mint az eseménymentes túlélés között [6–12], így az EMR (BCR-ABL1<sup>IS</sup> < 10% a 3. hónapban) vizsgálata, mint megbízható prognosztikus marker, ma már a nemzetközi ajánlások részét képezi.

Ennek a korai terápiás mérőföldkönek a kihagyása kockázattal jár, ugyanis azon betegek esetében, akik valóban rezisztensek az elsővonalbeli kezelésre, a túl késői TKI-váltás kedvezőtlenebb hosszú távú túléléshez vezet. Az elsővonalbeli imatinib- és dasatinibkezelést összehasonlító DASISION vizsgálat során a dasatinibkaron lévő betegek 5%-a, az imatinibon lévők 7%-a transzformálódott, és alakult ki blasztos krízis az 5 év alatt [13]. Azoknál a betegeknél, akik a 3. hónapban 10%-



**3. ÁBRA.** Terápiás válaszok mélysége. CML diagnózisakor általában a leukémiasejtek száma a  $10^{12}$  nagyságrendbe esik, ekkor a BCR-ABL1 szint általában 100% környékén található a nemzetközi skálán (international scale, IS). Komplet hematológiai válasz már egy nagyságrendnyi leukémiasejtszám-csökkenés esetén kialakul, a komplett citogenetikai válaszhoz további egy nagyságrendnyi csökkenés szükséges. A major molekuláris válaszról 3 log csökkenés után, 0,1% alatti BCR-ABL1 szint esetében beszélünk, ezt követik a mély molekuláris válaszok (MR4,0, MR4,5, MR5,0)

nál magasabb BCR-ABL1 értékkel bírtak, ezek az arányok 14, ill. 15%-nak bizonyultak a dasatinib- és az imatinibkarok esetében. Az ENESTnd vizsgálatban az EMR-t nem mutató, első vonalban imatinib- vagy nilotinibkezelésben részesülő, majd progrediáló betegek majd felénél a progresszió a 3. és 6. hónap között alakult ki [14].

#### A BCR-ABL1 FÚZIÓS TRANSZKRIPTUM CSÖKKENÉSÉNEK KINETIKÁJA

A jelenleg érvényben lévő ajánlások a BCR-ABL1 szint abszolút értékét veszik figyelembe, azonban mivel ezzel a vizsgálattal a kezelés hatására bekövetkező tumortömeg-csökkenést szeretnénk megítélni, logikusnak tűnik figyelembe venni a diagnóziskori BCR-ABL1 szintet is, aminek ismeretében a korai molekuláris válaszból következtethetünk a tumortömeg-csökkenés dinamikájára, ami a fúziós transzkriptum mennyiségének abszolút értékénél pontosabb prediktor lehet a TKI-terápia sikerességét illetően a kezelés első hónapjaiban. Ezt a feltevést már több vizsgálat is igazolta [15–17]. Azon betegek, akik a  $BCR-ABL1_{3m} > 10\%$  csoportba tartoznak, de rapid BCR-ABL1 csökkenést mutatnak, vagyis magas volt a diagnóziskori értékük, a kedvezőtlen 3. havi BCR-ABL1 érték ellenére jó prognózisúnak tekinthetők [17].

A BCR-ABL1 szint csökkenése kinetikájának jellemzésére alkalmas egyik módszer a felezési idő kiszámítása, mely az egyszerű BCR-ABL1 szint változásnál jobban használható marker, mivel objektív értékeléséhez nem kell napra pontosan figyelembe venni a monitorozási időpontokat. Egy ausztrál vizsgálatban a korai molekuláris választ el nem érő 95 beteg közül azoknál, akiknek a BCR-ABL1 felezési ideje  $\leq 76$  nap

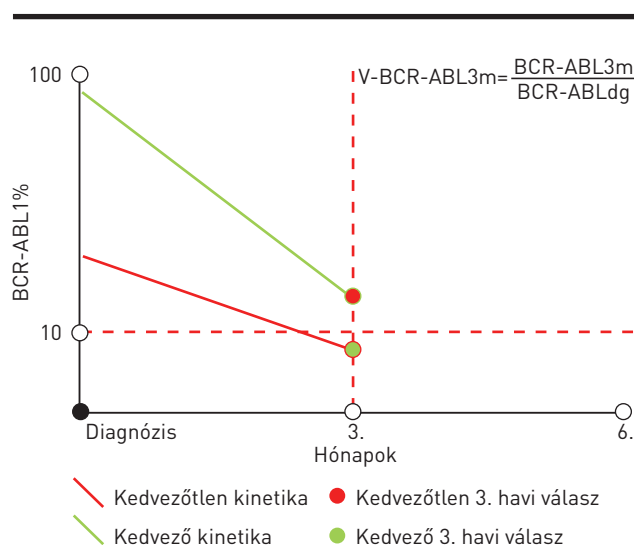
volt, szignifikánsan nagyobb volt a major molekuláris válasz (MMR), kedvezőbb eseménymentes (EFS), progressziómentes (PFS) és teljes túlélés (OS) mellett azokkal összehasonlítva, akiknél a BCR-ABL1 felezési ideje  $> 76$  nap volt [17].

A felezési idő mellett a BCR-ABL1 redukciós sebessége is fontos paraméternek tekinthető. Egy Japánban frissen diagnosztizált, dasatinibterápia alatt álló betegeken végzett vizsgálat ennek a redukciós sebességnek a prognosztikus értékét vizsgálta [18]. A BCR-ABL1 elimináció sebességét az 1. és 3. hónapban ( $V-BCR-ABL1_{1m}$  vagy  $V-BCR-ABL1_{3m}$ ) úgy számolták ki, hogy az 1. és 3. havi BCR-ABL1<sup>IS</sup>-t ( $BCR-ABL1_{1m}^{IS}$  vagy  $BCR-ABL1_{3m}^{IS}$ ) elosztották a diagnóziskori értékkel [4. ábra]. Az adatok erősen azt sugallják, hogy a  $V-BCR-ABL1_{1m}^{IS}$  vagy  $V-BCR-ABL1_{3m}^{IS}$  szignifikáns terápiás mérföldkő lehetne a 12 hónapon belül kialakuló MMR tekintetében éppúgy, mint az 1. és 3. havi BCR-ABL1<sup>IS</sup> felezési idő. Ezek közül a  $V-BCR-ABL1_{1m}^{IS} < 0,321$  bizonyult a leginkább megbízható prediktornak a 12 hónapon belüli MMR elérése tekintetében. Bár jövőbeni terápiás ajánlások talán megfontolják a korai BCR-ABL1 redukciós kinetika értékelését, mint prognosztikus faktort, ám bizonyos technológiai akadályokon túl kell jutni, mielőtt ez a módszer a rutin gyakorlat részévé válhat [18].

#### A TKI-KEZELÉS FELFÜGGESZTÉSÉNEK LEHETŐSÉGE

A TKI-terápia átütő sikere új elvárásokat hozott a CML kezelésével kapcsolatban. Mára a CML egy olyan krónikus betegséggé szelődött, amiből a betegek csupán a TKI-kezelés mellékhatásait észlelik. Minden harmadik beteg tapasztalja ezeket a mellékhatásokat mérsékelttől a súlyosig. A mellékhatásokon kívül problémát jelent a késői toxicitás, mint a kardiovaszkuláris rizikó növekedése a nilotinib, és a pleurális folyadékgyülem a dasatinib esetében. Ezen felül egyik TKI sem alkalmazható terhesség és szoptatás alatt, így akadályozva a fiatalabb betegek gyermekvállalási terveit. E betegeket érintő hátrányok mellett figyelembe kell venni még a TKI-kezelés egyre növekvő költségét is, mivel a CML incidenciája állandó (sőt, a társadalom előregedése révén még növekedhet is). A javuló túlélésnek köszönhetően ugyanakkor egyre nő a betegség prevalenciája. Mindezek fényében egyre nagyobb igény alakult ki a TKI-terápia felfüggesztésére, vagyis az úgynevezett kezelés nélküli remisszió („treatment-free remission”, TFR) elérésére. Ma már számos vizsgálat tárgyát képezi a TKI felfüggesztése, melyek a 2. táblázatban tekinthetők át. E vizsgálatok eredményei szerint a legalább 1 éve legalább MR4,0 szintű molekuláris választ mutató betegek esetében körülbelül a betegek felénél alakul ki TFR, másik felük molekuláris relapszust mutat, azonban továbbra is érzékenyek maradnak a korábban használt TKI-re [19–27].

Ezen eredmények tükrében megfogalmazódott az igény a TKI-kezelés klinikai vizsgálatokon kívüli felfüggesztésére is, amivel kapcsolatban Hughes és Ross az eddig gyűjtött információk alapján egy ajánlást is megfogalmaztak, melynek célja, hogy a kérdés ne az legyen, lehetséges-e a TKI-terápia felfüggesztése, hanem hogy mikor és hogyan [28]. Az általuk



**4. ÁBRA.** A BCR-ABL1 eliminációs sebesség ( $V-BCR-ABL1_{3m}$ ) a kezelés harmadik havában és a diagnóziskori mért BCR-ABL1 szintek hányadosa, ami amennyiben kisebb mint 0,321, az jó prognosztikus jelnek tekinthető. Előfordulhat, hogy a 3. havi BCR-ABL1 szint önmagában kedvezőtlen, de a kinetika jó, és vice versa [19]

**2. TÁBLÁZAT.** TKI-felfüggesztést vizsgáló klinikai tanulmányok fontosabb jellemzői

Vizsgálat	TKI	Betegszám	Elvárt MR-mélység	MR min. ideje	TKI-folytatás triggere
STIM [19]	imatinib (±előzőleg IFN)	100	UMRD (MR5,0)	2 év	UMRD elvesztése
TWISTER [20]	imatinib (±előzőleg IFN)	40	UMRD (MR4,5)	2 év	UMRD elvesztése
A-STIM [21]	imatinib (±előzőleg IFN)	80	UMRD	2 év	MMR elvesztése
EuroSKI [22]	imatinib/nilotinib/dasatinib	200	MR4,0	1 év	MMR elvesztése
Stop 2GTKI [26]	nilotinib/dasatinib első- vagy másodvonal	52	UMRD (MR4,5)	2 év	MMR elvesztése
KIDS [23]	imatinib (±előzőleg IFN)	90	UMRD (MR4,5)	2 év	MMR elvesztése
HOVON [27]	imatinib	18	UMRD (MR4,5)	2 év	UMRD elvesztése
DADI [25]	másodvonalbeli dasatinib	63	MR4,0	1 év	MR4,0 elvesztése
STIM2 [24]	imatinib	124	UMRD (MR4,5)	2 év	UMRD elvesztése

IFN: interferon, UMRD: undetectable minimal residual disease, MR: molecular response, MMR: major molecular response

megfogalmazott kritériumokat és kizáró tényezőket az 5. ábra foglalja össze. A terápiafelfüggesztés alapvető feltétele az elérhető magas szintű, kellő tapasztalattal rendelkező molekuláris laboratóriumi háttér. Egyrészt mindenképpen szükséges az eredmények nemzetközi skálán való kifejezése, másrészt fontos a mély molekuláris válaszok észlelése, ugyanis e válaszok az esetleges terápiafelfüggesztés belépési feltételei, illetve elengedhetetlen a megfelelően szenzitív vizsgálat a molekuláris relapszus korai észlelésére. Mindemellett a TFR első évében a szokottnál gyakoribb, 4-6 hetenkénti monitorozás szükséges. Mindezek ellenére az aktuális ajánlások nem javasolják a TKI-terápia klinikai vizsgálatok keretein kívül történő felfüggesztését.

#### További lehetőségek a TFR területén

Egy francia vizsgálat során néhány beteg esetében megkísérelték a TFR-t második alkalommal is [29]. A második próbálkozás előtti mély válasz nem volt hosszabb, mint az első kör előtti, mégis a betegek 20%-a TFR-ben maradt, annak ellenére, hogy a TKI és a molekuláris válasz mélysége ugyanolyan volt, mint a korábbi, sikertelen próbálkozást megelőzően. Ezen eredmények fényében az újbóli TFR-próbálkozás egy ígéretes terület, mely háttérében álló biológiai faktorok megismerése jelentős felfedezés lenne. A különböző TFR-tanulmányok során hasonló tumortömeggel és terápiás anamnézissel rendelkező betegek eltérő válasza arra enged következtetni, hogy eddig ismeretlen biológiai mechanizmusok is alakítják a kimenetelt. A nyitott kérdések egy példája a francia A-STIM study megfigyelése, melynek során UMRD-t („undetectable minimal residual disease”) elvesztett betegek egy része stabilan MMR-ben maradt annak ellenére, hogy a BCR-ABL1 duplázkodási idő olyan gyors volt (<14 nap), ami alapján akár a citogenetikai és hematológiai válasz elvesztése is valószínűsíthető lett volna. E mögött a jelenség mögött álló biológiai mechanizmus is ismeretlen jelenleg.

Ezekre az izgalmas kérdésekre a válaszok egy részét az immunológia adhatja meg. Feltételezhető az NK-sejtek szerepe, ugyanis csökkent NK-sejt-szám vagy -funkció esetén gyakoribb a TFR kudarca. Ezen felül egyes NK-sejteken található killer immunoglobulin-like receptor (KIR) genotípus (KIR2DL5B) rosszabb túlélési mutatókkal társul imatinibbel kezelt krónikus fázisú CML-ben. Ez az NK-sejtek imatinib-hatást facilitáló funkcióját sugallja. Valószínűsíthetően az immunológiai anergia a CML patogenezisének része, és a betegenként eltérő T-sejt-citotoxicitás és NK-sejt-funkció ennek fontos tényezője [30–33].

#### BCR-ABL1 KINÁZDOMÉN MUTÁCIÓANALÍZISE

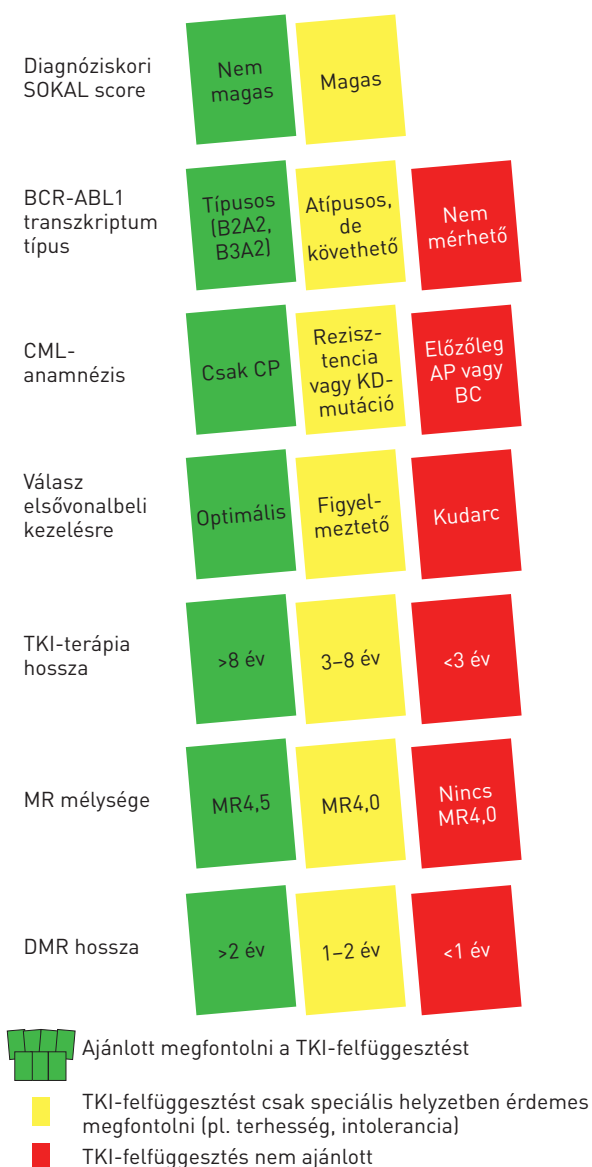
A BCR-ABL1 kinázdoménjében (KD) létrejövő mutációk fellelősek lehetnek a TKI-terápiára mutatott rezisztenciáért. Ezeknek a mutációknak a vizsgálata részét képezi a CML molekuláris monitorozási algoritmusának, mikéntjéről egy ELN- (European LeukemiaNet) ajánlás rendelkezik [34].

Felmerül a kérdés, hogy TKI-terápia megkezdésekor érdemes lenne-e minden beteg esetében elvégezni a BCR-ABL1-KD mutációanalízisét a legmegfelelőbb elsővonalbeli kezelés megválasztásához, vagy erre csak az akcelerált fázisban vagy blasztos krízisben diagnosztizált betegeknél van szükség, ugyanis mivel ezeket a mutációkat a TKI-k nem indukálják, hanem szelektálják, elméletben a terápia kezdése előtt is jelen lehetnek és kimutathatóak lennének [27]. Az eddig elvégzett vizsgálatok viszont csak akcelerált fázis és blasztos krízis esetében találtak TKI-kezelés előtti mutációt, mely állapotokban a genetikai instabilitás ismerten fokozott, CP-s betegeknél nem volt fellelhető ilyen mutáció, így CP-ben a betegség diagnózisakor a vizsgálat nem indokolt [6].

Ugyan a krónikus fázisú CML-ben szenvedő betegek esetében diagnózisakor nem, azonban a terápia során figyelmeztető jel vagy terápiás kudarc esetében ajánlott a mu-



tációanalízis elvégzése. Klinikai szempontból kudarcnak az az állapot minősül, mikor a betegnek eltérő terápiát kell kapnia a betegség progressziójának megelőzése érdekében [35]. A „figyelmeztető jel” azt jelenti, hogy bár a beteg számára még kedvező hatású lehet az adott terápia hosszú távon, de ennek a valószínűsége alacsony. Bár e, korábban a szuboptimális választ mutató betegeként definiált csoport rendkívül heterogén, összességében BCR-ABL1-KD mutációk ezen esetek 16%-ában vannak jelen [36, 37].



**5. ÁBRA.** A TKI-kezelés felfüggesztésének kritériumai [19]. Amennyiben minden kritérium zöld, vagyis megfelelő, ajánlott megpróbálni a TKI felfüggesztését, azonban akár csak 1 sárga esetén csak speciális helyzetekben, 1 piros esetén pedig kifejezetten ellenjavallt a TFR elérésének kísérlete

Mindenesetre az ajánlás szerint, amikor szóba jön egy alternatív TKI-kezelés, a BCR-ABL1-KD mutációs státusz ismerete fontos információ, mely megerősítheti, illetve irányíthatja a terápiás váltást, ezen felül a mutációk sokkal gyakoribbak a szerzett rezisztencia, mint a primer rezisztencia esetén [38].

Amennyiben a BCR-ABL1 transzkriptum szintje emelkedésnek indul, felmerül ismét a mutációanalízis létjogosultsága, elvégezni viszont csak akkor ajánlott, ha BCR-ABL1 emelkedés MMR elvesztéséhez vezet, és a BCR-ABL1 szint 1% fölé emelkedik [1, 34, 35]. Ilyen esetben a BCR-ABL1 szint emelkedésének üteméből következtethetünk arra, hogy a folyamat hátterében rezisztencia vagy rossz „compliance” áll, utóbbi esetben ugyanis gyorsabb ütemű BCR-ABL1 emelkedés tapasztalható.

Az imatinib mellett MMR-ben lévő betegek esetében az RQ-PCR-rel mért transzkriptumszint-emelkedés jelezheti az imatinibérzékenység elvesztését, ezzel együtt a terápiarezisztenciát, így az ELN-ajánlás szerint minden ilyen transzkriptumszint-emelkedés figyelmeztető jelnek minősül [1]. Ezzel szemben a BCR-ABL1 transzkriptumszint fluktuációinak sok esetben nincs klinikai következménye, általában nem jelzik a válasz elvesztését, mivel leggyakrabban labortechnikai okokból fakadnak [39].

Az újgenerációs szekvenálás („next generation sequencing”, NGS) a TKI-kezelésben részesülő CML-es betegek BCR-ABL1-KD mutációanalízisében is felülmúlja a hagyományos Sanger-szekvenálás érzékenységét a diagnóziskor, illetve a terápia különböző stádiumaiban, így releváns információkat nyújthat a klinikai döntéshozatalhoz [40]. Retrospektív, longitudinális analízis során a később megjelenő BCR-ABL1-KD mutációkat diagnóziskor még NGS-sel sem lehetett kimutatni, ami megerősíti, hogy még a jelenlegi legérzékenyebb vizsgálómódszerrel sem érdemes frissen diagnosztizált CP-CML-es betegeknél mutációanalízist végezni.

NGS segítségével a terápia során megjelenő KD-mutációk viszont hamarabb észlelhetőek, retrospektív vizsgálat során már MMR, sőt DMR alatt kimutathatóak voltak. E betegek közül az MMR-ben lévők transzkriptumszintje 0,1% körül ingadozott további csökkenés nélkül, a mélyebb választ mutató betegek BCR-ABL1 szintje pedig emelkedést mutatott. Klinikai szempontból jelenleg nincs indikációja az ilyen szintű választ mutató betegek mutációanalízisének. Mindenesetre további vizsgálatok és megfontolás tárgyát képezi, hogy a mély válaszban lévő betegek profitálnának-e egy érzékeny mutációsűrűséből, illetve, hogy milyen szintű transzkriptumszint-emelkedés indikáljon NGS-mutációanalízist. A jelen ajánlás szerint kudarc vagy figyelmeztető jel esetén kell mutációanalízist végezni, az NGS mindkét esetben előnyösebb lenne a hagyományos Sanger-szekvenálással szemben, ugyanis olyan mutációkat is kimutathat, amiket a Sanger-szekvenálással még nem észlelünk, így több információt adhat a terápiamódosításhoz, és jobban megelőzhető lenne a későbbi terápiás kudarc kialakulása.

# Terápiaváltás a mély válaszokért

## Rövidített alkalmazási előírás

**Tasigna 200 mg kemény kapszula:** ATC: L01XE08. **Hatóanyag:** 200 mg nilotinib kemény kapszulaként. **Terápiás javallatok:** A Tasigna felnőtt betegek kezelésére javallt újonnan diagnosztizált, Philadelphia kromoszóma-pozitív, krónikus myeloid leukaemia (CML) krónikus fázisában, ill. a Philadelphia kromoszóma-pozitív CML krónikus és akcelerált fázisában, olyanoknál, akik korábbi kezelésre rezisztenciát vagy intoleranciát mutattak, beleértve az imatinibet. **Adagolás és alkalmazás:** A Tasigna ajánlott dózisa: - az újonnan diagnosztizált, a CML krónikus fázisában lévő betegeknél naponta kétszer 300 mg, - a CML krónikus vagy akcelerált fázisában lévő olyan betegeknél, akik korábbi kezelésre rezisztenciát vagy intoleranciát mutattak, naponta kétszer 400 mg. Adagolás és alkalmazás: A Tasigna ajánlott dózisa naponta kétszer 300 mg. A kezelést addig kell folytatni, ameddig az a beteg számára előnyös. A Tasigna-t naponta kétszer kell szedni, kb. 12 óras időközönként, és nem szabad táplálékkal együtt bevenni. Nem szabad táplálékot fogyasztani a dózis bevétele előtti 2 órában és a dózis bevétele követő legalább egy órában. **Ellenjavallatok:** A készítmény hatóanyagával vagy bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység. **Figyelmeztetések:** A Tasigna-kezelés thrombocytopenia, neutropenia és anaemia kialakulásával jár. A myelosuppressio általában reverzibilis és rendszerint kézbe tartható a Tasigna-kezelés időleges felfüggesztésével vagy dóziscsökkentéssel. A Tasigna koncentráció-függő módon megnyújtja a kamrai repolarizációt. A Tasigna óvatosan alkalmazandó olyan betegek esetében, a kiknél QT-megnyúlás áll fenn, vagy akiknél jelentős ennek kialakulásának kockázata. A hypokalaemiát, illetve a hypomagnesaemiát a Tasigna alkalmazásának megkezdése előtt korrigálni, majd a kezelés alatt rendszeresen ellenőrizni kell. Olyan, Tasigna-t kapó betegeknél, akiknek az anamnézisében szívbetegség vagy jelentős kardiális rizikófaktor szerepel, nem gyakran (0,1-1%) hirtelen halálról számoltak be. Májkárosodott betegeket óvatosan kell kezelni. A májkárosodásnak mérsékelt hatása van a nilotinib farmakokinetikájára. Óvatossággal ajánlott olyan betegek esetében, akiknél a kórtörténetben pancreatitis szerepel. A lipid profil és a vércukor szintet ellenőrizni kell a Tasigna kezelés megkezdése előtt, illetve a kezelés során, amennyiben az klinikailag indokolt. A hepatitis B reaktivációja fordult elő krónikus vírusos hepatitis betegeknél, miután ezek a betegek BCR-ABL tirozin kináz inhibitorokat kaptak. Egyes esetekben akut májelégtelenség vagy fulmináns hepatitis alakult ki, amely májtranszplantációhoz vagy a beteg halálához vezetett. A Tasigna kezelés megkezdése előtt a betegeknél a HBV fertőzöttség kivizsgálására van szükség. A Tasigna kezelést igénylő HBV hordozókat szorosan ellenőrizni kell a kezelés közben, valamint a kezelés befejezését követően több hónapon keresztül, hogy nem alakulnak-e ki az aktív HBV fertőzés jelei és tünetei. **Terhesség, szoptatás:** A Tasigna-t a terhesség ideje alatt nem szabad alkalmazni, csak akkor, ha a nő klinikai állapota szükségessé teszi a nilotinibbel történő kezelést. Fogamzóképes életkorú nőknek hatékony fogamzásgátló módszert kell használniuk a Tasigna-kezelés folyamán és a kezelést követően még legfeljebb két hétig. A nők nem szoptathatnak a Tasigna-kezelés ideje alatt. **A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre:** A szédülést, kimerültséget, látáskárosodást vagy egyéb, a biztonságos gépjárművezetéshez és a gépek biztonságos kezeléséhez szükséges képességeket potenciálisan befolyásoló nemkívánatos hatásokat tapasztaló betegeknél tartózkodniuk kell ezen tevékenységektől mindaddig, amíg a nemkívánatos hatások fennállnak. **Egyéb:** Ritkán előforduló, örökletes galaktóz intoleranciában, Lapp laktáz-hiányban vagy glükóz-galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem szedhető. Kerülni kell a gréfrülté fogyasztását. **Gyógyszerköcsönhatások és egyéb interakciók:** A Tasigna haemopoetikus növekedési faktorokkal, így eritropoietinnel vagy granulocita kolónia stimuláló faktorról (G-CSF) kombinációban adható, együtt adható hatóanyagaival vagy anagreliddel, ha klinikailag indokolt. A nilotinib óvatosan alkalmazandó olyan betegek esetében, akiknél QT-megnyúlás áll fenn vagy alakulhat ki, vagy akik antiaritmiás ill. QT-megnyúlás előidéző gyógyszereket szednek. Az erős CYP3A4-gátlókkal, köztük ketokonazollal, itraconazollal, vorikonazollal, ritonavirrel, klaritromicinnel és telitromicinnel való egyidejű alkalmazást kerülni kell. A CYP3A4-induktor gyógyszerek (pl. fenitoin, karbamazepin, fenobarbitál és lyukaslevelű orbáncfű) egyidejű alkalmazása valószínűleg szintén klinikailag jelentős mértékben csökkenti a nilotinib-expozíciót. Klinikai jelentőséggel bíró gyógyszer-gyógyszer interakció a nilotinib és a warfarin között 25 mg warfarin dózissal nagyon valószínű. A nilotinib növelheti a szájon át alkalmazott midazolám (CYP3A4 szubsztrát) szisztémás expozícióját. Bizonyos COA redukáló gátlók szintje emelkedhet. Egyidejű alkalmazás esetén megfelelő monitorozás és adag módosítás válhat szükségessé (pl. de nem kizárólagosan: alfentanil, ciklosporin, dihidroergotamin, ergotamin, fentanil, szírolimus és takrolimus). A nilotinib szükség szerint alkalmazható egyidejűleg esomeprazollal vagy más protonpumpa-inhibitorral. **Nemkívánatos hatások, mellékhatások:** A kezelés következtében kialakult hematológiai toxicitások közé tartozik a myelosuppressio. Klinikailag releváns Gr.3-4 fokozatú thrombocytopenia (10%), neutropenia (12%) és anaemia (4%), Gr.3-4 fokozatú laborelterések: lipázemelkedés (9%), SGOT emelkedés (1%), SGPT emelkedés (4%), hypophosphataemia (7%), bilirubinszint emelkedés (4%), glükózszt szint emelkedés (7%) fordult elő Fázis III klinikai vizsgálatban. Pleurális ill. pericardiális folyadékgyűlem és pulmonális oedema a Tasigna-t kapó betegek  $\leq 1\%$ -ánál alakult ki. Perifériás verőér-szűkület 1,4%-ban, ischaemiás szívbetegség 2,2%-ban, ischaemiás cerebrovasculáris esemény 1,1%-ban jelentkezett. Gastrointestinalis vérzés a betegek 3%-ánál jelentettk. Nem-hematológiai mellékhatások, melyek a betegek  $> 5\%$ -ában jelentkeztek: nagyon gyakori fejfájás, hányinger, felhasi fájdalom, kiütés, viszketés, alopecia, myalgia, fáradtság, gyakori: székrekedés, hasmenés, hányás, hasi fájdalom, dyspepsia, száraz bőr, arthralgia, izomspazmus, végtagfájdalom, gyengeség, perifériás ödéma. Nem-hematológiai mellékhatások, melyek a betegek  $< 5\%$ -ában jelentkeztek, nagyon gyakori: hypophosphataemia (beleértve a vér foszforszintjének csökkenését is), hyperbilirubinaemia (beleértve a vér bilirubinszintjének emelkedését is), emelkedett alanin-aminotranszferázszint, emelkedett aszpartát aminotranszferázszint, emelkedett lipázszint, emelkedett lipoproteinszint (beleértve a kis sűrűségű és a nagy sűrűségű lipoproteint is), emelkedett összkoleszterinszint, emelkedett trigliceridszint a vérben gyakori: folliculitis, felső légúti fertőzés (beleértve a pharyngitist, nasopharyngitist, rhinitist is), papilloma cutis, eosinopenia, leukopenia, lymphopenia, diabetes mellitus, hypercholesterinaemia, hyperlipidaemia, hypertriglyceridaemia, hyperglykaemia, hypocalcaemia, hypokalaemia, csökkent étvágy, insomnia, depressió, szorongás, szédülés, hypaesthesia, perifériás neuropathia, szemviszkedés, conjunctivitis, szemszárazság, (beleértve a xerophthalmiát is), vertigo, angina pectoris, arhythmia (beleértve az atrioventricularis blokkot, a tachycardiát, pitvarfibrillációt, kamrai extrasystolekat, bradycardiát), QT-megnyúlás az EKG-n, palpitatio, myocardialis infarctus, hypertonia, bőrpír, dyspnoe, köhögés, hasi disztenzió, hasi diszkomfort, dysgueusia, flatulencia, kóros májfunkció, erythema, hyperhidrosis, véraláfutás, acné, dermatitis, éjszakai izzadás, ekcéma, csontfájdalom, hátfájás, izomgyengeség, láb-, mellkasi fájdalom, mellkasi diszkomfort, csökkent hemoglobinszint, emelkedett amilázszint, emelkedett alkalikus foszfatázszint, emelkedett gamma-glutamil-transzferázszint, testtömeg-növekedés emelkedett inzulinszint a vérben, csökkent globulinszint. Nem gyakori: ischaemiás stroke, agyi infarctus, szívelég-telenség, claudicatio intermitens, okkluzív perifériás verőér-betegség, arteriosclerosis, pleurális folyadékgyűlem. Nem ismert: agyi katasztrófa, arteria basilaris szűkület, haemorrhagiás shock, retro-peritonealis vérzés, haematemesis, csökkent inzulinszint a vérben, csökkent inzulin C-peptid-szint, toxicus hepatitis, hepatitis B reaktivációja. **Bővebb információért olvassa el a gyógyszer alkalmazási előírását! Az alkalmazási előírás dátuma:** 2016. május 11.

EU törzskönyvi szám	ATC-kód	Gyógyszer-név	Kiszer.	Fogy.ár (bruttó)	EU kiemelt tám. kategória	EU kiemelt támogatás	EU kiemelt térítési díj
EU1/07/422/006	L01XE08	Tasigna® 200 mg kemény kapszula	112x	984 754 Ft	EU 100% 36/b	984 454 Ft	300 Ft

www.oep.hu

Az árvaltozások tekintetében kérjük, ellenőrizze a www.oep.hu honlapon található információt.  
 Novartis Hungária Kft, 1114 Budapest, Bartók Béla u. 43-47., tel: 06-1-457-6500.

Az NGS-vizsgálatok rávilágítottak arra is, hogy a terápiás váltáskor jelen lévő mutációk nem eradikálódnak, hanem egy alacsony szinten perzisztálnak, még akkor is, ha az adott másod- vagy harmadvonalbeli TKI előreláthatólag hatásos a mutációra, és a beteg elér egy kielégítő molekuláris választ. Ez arra hívja fel a figyelmet, hogy a hagyományos szekvenálással kimutatott mutációeliminációt kritikával kell kezelni. Ezen alacsony szinten perzisztáló mutációk klinikai jelentősége egyelőre ismeretlen [41]. Az azonban világos, hogy ez az állapot elősegíti az ún. „compound”, vagyis összetett mutációk kialakulását, amikor is a meglévő eltérés mellett újabb mutációk jelennek meg. Mivel a „compound” mutációk rezisztencia szempontjából kihívást jelentenek minden TKI-nak, e betegek a kedvező molekuláris válasz ellenére is profitálhatnak a szoros monitorozásból [42].

### ÚJ TECHNOLÓGIÁK A CML MONITOROZÁSÁBAN: VAN MÉG HOVA FEJLŐDNI?

Az RQ-PCR-vizsgálat RNS-alapú, tehát a BCR-ABL1 fúziós gén mRNS-transzkriptumát mutatja ki, melynek a sejtekben lévő mennyisége különböző az adott expressziós szinttől függően, így az RQ-PCR-vizsgálat eredménye valójában a leukémiás sejtszám és a BCR-ABL1 expressziós szint szorzatával arányos. Ezzel ellentétben a DNS-alapú mennyiségi PCR közvetlenül arányos a leukémiasejtek számával. A 3. hónapban RQ-PCR-rel 10% BCR-ABL1<sup>IS</sup> szint alatt lévő betegek csoportja olyan egyéneket is magába foglal, akik DNS-alapú Q-PCR-rel 10% felett vannak, de alacsony a leukémiasejtek BCR-ABL1 transzkriptum expressziója.

Számos CML-es beteg RQ-PCR-rel vizsgálva tartósan negatív [43], e betegek nagy része számára a terápiafelfüggesztést tartós remisszió követné [19, 44]. Amikor a leukémiás sejtszám nagyon alacsony, körülbelül 1 log-nyira a detekciós limittől, a sztochasztikus hatások akadályozzák a pontos kvantifikációt. A detekciós limit RQ-PCR-rel kb.  $10^{-4,6}$ , DNS-Q-PCR-rel viszont  $10^{-6}$ – $10^{-7}$  a vizsgált DNS mennyiségétől függően [45]. Következésképpen a minimális reziduális betegség DNS-Q-PCR-rel még RQ-PCR-negativitás után is monitorozható és a sztochasztikus hatás nem számottevő  $10^{-5,5}$ -ig.

Mindezekből adódóan, amennyiben egy esetleges TFR feltétele két egymást követő legalább MR4,5 RQ-PCR-eredmény, akkor az RQ-PCR-rel monitorozott, valójában MR4,0 választ elérő betegek 8%-ában is felfüggesztik a kezelést, DNS-Q-PCR esetében azonban egy betegnél sem. Abban az esetben, amikor a valós válasz MR5,0, MR5,5, vagy MR6,0, a kezelés főlegesen folytatódik az RQ-PCR-rel monitorozott betegek 66, 26 és 9%-ában, míg DNS-Q-PCR esetében ezek

az arányok 0,6%, 0% és 0%. Összességében a DNS-Q-PCR előnyei az RQ-PCR-rel szemben  $10^{-4}$  eredmények környékén jönnek elő, így ez esetekben lehet érdemes használni a fontos terápiás döntések meghozatalára.

Az említett előnyök ellenére a DNS-Q-PCR nem terjedt el a CML monitorozásában, mivel megvalósítása számos technikai akadályba ütközik, ugyanis a BCR és ABL1 intron-szekvencia minden beteg esetében egyedi, a vizsgálathoz ezt meg kell határozni, és betegspecifikus primerekkel kell végezni a PCR-t [46, 47]. Ezek miatt ez a vizsgálati modalitás továbbra is drága, időigényes és technikai nehézségekkel teli, így felhasználása csupán egyes speciális esetekben javallott, mint például egy TFR-vizsgálat.

A digitális PCR egy ígéretes alternatív eljárás, mellyel 2-3 log érzékenységbeli növekedést lehetne elérni [48]. A digitális PCR során nanofluid technológia segítségével a PCR-reakció húszezer, egyenként nanoliteres térfogatú reakciótérben zajlik le, így azon terek számlálásával, ahol megtörténik az amplifikáció, lehetséges lesz a pontos mennyiségi meghatározás [49]. Ez az új technológia akár ténylegesen átvehetné az RQ-PCR helyét, új távlatokat nyitva a mély molekuláris válaszokról alkotott elképzeléseink előtt.

A CML molekuláris monitorozásában az automatizálásnak is egyre nagyobb szerepe lehet. Ma már elérhetőek olyan eszközök, melyek perifériás vérből teljesen önállóan elvégzik a BCR-ABL1 kvantifikációt, mindezt csupán pár óra alatt, akár 16 mintán egyszerre. Ez az eljárás a gyorsabb eredmény mellett további segítséget nyújtana a laboratóriumi specifikus változók eliminálásában, ugyanakkor MMR-nél mélyebb válaszok vizsgálatára továbbra sem alkalmas, és a költségei is számottevőek [49].

### GYAKORLATI SZEMPONTOK A CML MOLEKULÁRIS MONITOROZÁSÁVAL KAPCSOLATBAN

A BCR-ABL1 fúziós transzkriptum megfelelő mennyiségi meghatározásához legalább 10 ml perifériás vérről van szükség, sőt, mivel a vizsgálat valós kritériuma a megfelelő mennyiségben, legalább  $1-2 \times 10^7$  számban jelen lévő magvas sejtek, amennyiben alacsony a vizsgált beteg fehérvérsejtszáma, ajánlott több vért levenni. A PCR-vizsgálathoz az EDTA-antikoagulálás a legmegfelelőbb. Mivel a transzkriptumok nagyon könnyen degradálódnak, a mintákat a levételt követő 24 órán belül fel kell dolgozni, különben nem lesz kellően szenzitív a vizsgálat. Összességében tehát a megfelelő minőségű molekuláris monitorozáshoz alapfeltétel a legalább 10 ml, lila jelzésű EDTA-s csőbe levett perifériás vér, melyet még aznap a vizsgálatot végző intézetbe kell juttatni [5].



## IRODALOM

1. Baccarani M, Castagnetti F, Gugliotta G, et al. A review of the European LeukemiaNet recommendations for the management of CML. *Ann Hematol* 94(Suppl 2):S141–147, 2015
2. Demeter J, Poros A, Bodor C, et al. A krónikus myeloid leukémia korszerű diagnosztikája és kezelése. *Orv Hetil* 157:1459–1468, 2016
3. Melo JV. The diversity of BCR-ABL fusion proteins and their relationship to leukemia phenotype. *Blood* 88:2375–2384, 1996
4. Cross NC, White HE, Colomer D, et al. Laboratory recommendations for scoring deep molecular responses following treatment for chronic myeloid leukemia. *Leukemia* 29:999–1003, 2015
5. Hughes T, Deininger M, Hochhaus A, et al. Monitoring CML patients responding to treatment with tyrosine kinase inhibitors: review and recommendations for harmonizing current methodology for detecting BCR-ABL transcripts and kinase domain mutations and for expressing results. *Blood* 108:28–37, 2006
6. Marin D, Ibrahim AR, Lucas C, et al. Assessment of BCR-ABL1 transcript levels at 3 months is the only requirement for predicting outcome for patients with chronic myeloid leukemia treated with tyrosine kinase inhibitors. *J Clin Oncol* 30:232–238, 2012
7. Marin D, Hedgley C, Clark RE, et al. Predictive value of early molecular response in patients with chronic myeloid leukemia treated with first-line dasatinib. *Blood* 120:291–294, 2012
8. Neelakantan P, Gerrard G, Lucas C, et al. Combining BCR-ABL1 transcript levels at 3 and 6 months in chronic myeloid leukemia: implications for early intervention strategies. *Blood* 121:2739–2742, 2013
9. Jain P, Kantarjian H, Nazha A, et al. Early responses predict better outcomes in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia: results with four tyrosine kinase inhibitor modalities. *Blood* 121:4867–4874, 2013
10. Quintas-Cardama A, Kantarjian H, Jones D, et al. Delayed achievement of cytogenetic and molecular response is associated with increased risk of progression among patients with chronic myeloid leukemia in early chronic phase receiving high-dose or standard-dose imatinib therapy. *Blood* 113:6315–6321, 2009
11. Nazha A, Kantarjian H, Jain P, et al. Assessment at 6 months may be warranted for patients with chronic myeloid leukemia with no major cytogenetic response at 3 months. *Haematologica* 98:1686–1688, 2013
12. Jabbour E, Kantarjian H, O'Brien S, et al. The achievement of an early complete cytogenetic response is a major determinant for outcome in patients with early chronic phase chronic myeloid leukemia treated with tyrosine kinase inhibitors. *Blood* 118:4541–4546, 2011
13. Cortes JE, Saglio G, Kantarjian HM, et al. Final 5-year study results of DASISION: the dasatinib versus imatinib study in treatment-naïve chronic myeloid leukemia patients trial. *J Clin Oncol* 34:2333–2340, 2016
14. Larson RA, Hochhaus A, Hughes TP, et al. Nilotinib vs imatinib in patients with newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia in chronic phase: ENESTnd 3-year follow-up. *Leukemia* 26:2197–2203, 2012
15. Lee SE, Choi SY, Oh YJ, et al. Distinct predictive factors influence on achievement of early molecular response by frontline imatinib in chronic phase chronic myeloid leukemia. *Leuk Res* 39:411–418, 2015
16. Hanfstein B, Shlyakhto V, Lauseker M, et al. Velocity of early BCR-ABL transcript elimination as an optimized predictor of outcome in chronic myeloid leukemia (CML) patients in chronic phase on treatment with imatinib. *Leukemia* 28:1988–1992, 2014
17. Branford S, Yeung DT, Parker WT, et al. Prognosis for patients with CML and >10% BCR-ABL1 after 3 months of imatinib depends on the rate of BCR-ABL1 decline. *Blood* 124:511–518, 2014
18. Murai K, Yamaguchi K, Ito S, et al. Velocity of early BCR-ABL transcript elimination as an optimized predictor of deep molecular response in chronic myeloid leukemia patients in chronic phase on treatment with dasatinib. *Blood* 126:4052, 2015
19. Mahon FX, Rea D, Guilhot J, et al. Discontinuation of imatinib in patients with chronic myeloid leukaemia who have maintained complete molecular remission for at least 2 years: the prospective, multicentre Stop Imatinib (STIM) trial. *Lancet Oncol* 11:1029–1035, 2010
20. Ross DM, Branford S, Seymour JF, et al. Safety and efficacy of imatinib cessation for CML patients with stable undetectable minimal residual disease: results from the TWISTER study. *Blood* 122:515–522, 2013
21. Rousselot P, Charbonnier A, Cony-Makhoul P, et al. Loss of major molecular response as a trigger for restarting tyrosine kinase inhibitor therapy in patients with chronic-phase chronic myelogenous leukemia who have stopped imatinib after durable undetectable disease. *J Clin Oncol* 32:424–430, 2014
22. Mahon FX, Richter J, Guilhot J, et al. Interim analysis of a pan-European Stop Tyrosine Kinase Inhibitor trial in chronic myeloid leukemia: the EURO-SKI study. *Blood* 124:151, 2014
23. Lee SE, Choi SY, Song HY, et al. Imatinib withdrawal syndrome and longer duration of imatinib have a close association with a lower molecular relapse after treatment discontinuation: the KID study. *Haematologica* 101:717–723, 2016
24. Nicolini FE, Noël M-P, Escoffre M, et al. Preliminary report of the STIM2 study: a multicenter Stop Imatinib trial for chronic phase chronic myeloid leukemia in patients on imatinib. *Blood* 122:654, 2013
25. Imagawa J, Tanaka H, Okada M, et al. Discontinuation of dasatinib in patients with chronic myeloid leukaemia who have maintained deep molecular response for longer than 1 year (DADI trial): a multicentre phase 2 trial. *Lancet Haematol* 2:e528–535, 2015
26. Rea D, Nicolini FE, Tulliez M, et al. Discontinuation of dasatinib or nilotinib in chronic myeloid leukemia: interim analysis of the STOP 2G-TKI study. *Blood*, 2016
27. Thielen N, van der Holt B, Cornelissen JJ, et al. Imatinib discontinuation in chronic phase myeloid leukaemia patients in sustained complete molecular response: a randomised trial of the Dutch-Belgian Cooperative Trial for Haemato-Oncology (HOVON). *Eur J Cancer* 49:3242–3246, 2013
28. Hughes TP, Ross DM. Moving treatment-free remission into mainstream clinical practice in CML. *Blood* 128:17–23, 2016
29. Wauer J, Leier TU, Henschen M, et al. In vitro validation of an ultrasonic flowmeter in order to measure the functional residual capacity in newborns. *Physiol Meas* 24:355–365, 2003
30. Ilander M, Olsson-Stromberg U, Schlums H, et al. Increased proportion of mature NK cells is associated with successful imatinib discontinuation in chronic myeloid leukemia. *Leukemia*, doi: 10.1038/leu.2016.360, 2016
31. Ilander MM, Olsson-Stromberg U, Lähteenmäki H, et al. Early disease relapse after tyrosine kinase inhibitor treatment discontinuation in CML is related both to low number and impaired function of NK-cells. *Blood* 124:812, 2014
32. Rea D, Dulphy N, Henry G, et al. Low natural killer (NK) cell counts and functionality are associated with molecular relapse after imatinib discontinuation in patients (pts) with chronic phase (CP)-chronic myeloid leukemia (CML) with undetectable BCR-ABL transcripts for at least 2 years: preliminary results from Immunostim, on behalf of STIM investigators. *Blood* 122:856, 2013
33. Mumprecht S, Schurch C, Schwaller J, et al. Programmed death 1 signaling on chronic myeloid leukemia-specific T cells results in T-cell exhaustion and disease progression. *Blood* 114:1528–1536, 2009
34. Soverini S, Hochhaus A, Nicolini FE, et al. BCR-ABL kinase domain mutation analysis in chronic myeloid leukemia patients treated with tyrosine kinase inhibitors: recommendations from an expert panel on behalf of European LeukemiaNet. *Blood* 118:1208–1215, 2011
35. Baccarani M, Deininger MW, Rosti G, et al. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. *Blood* 122:872–884, 2013
36. Rea D, Etienne G, Corm S, et al. Imatinib dose escalation for chronic phase-chronic myelogenous leukaemia patients in primary suboptimal response to imatinib 400 mg daily standard therapy. *Leukemia* 23:1193–1196, 2009
37. Branford S, Goh HG, Izzo B, et al. A review of mutation analysis in the TOPS trial of standard dose versus high dose IM in CML suggests that refinements to the ELN recommendations for mutation screening may be appropriate. *Blood* 116:889, 2010
38. Soverini S, Colarossi S, Gnani A, et al. Contribution of ABL kinase domain mutations to imatinib resistance in different subsets of Philadelphia-positive patients: by the GIMEMA Working Party on Chronic Myeloid Leukemia. *Clin Cancer Res* 12:7374–7379, 2006
39. Soverini S, Rosti G, Baccarani M, et al. Molecular monitoring. *Curr Hematol Malig Rep* 9:1–8, 2014
40. Machova Polakova K, Kulvait V, Benesova A, et al. Next-generation deep sequencing improves detection of BCR-ABL1 kinase domain mutations emerging under tyrosine kinase inhibitor treatment of chronic myeloid leukemia patients in chronic phase. *J Cancer Res Clin Oncol* 141:887–899, 2015

41. Soverini S, De Benedittis C, Machova Polakova K, et al. Unraveling the complexity of tyrosine kinase inhibitor-resistant populations by ultra-deep sequencing of the BCR-ABL kinase domain. *Blood* 122:1634–1648, 2013
42. Zabriskie MS, Eide CA, Tantravahi SK, et al. BCR-ABL1 compound mutations combining key kinase domain positions confer clinical resistance to ponatinib in Ph chromosome-positive leukemia. *Cancer Cell* 26:428–442, 2014
43. Branford S, Seymour JF, Grigg A, et al. BCR-ABL messenger RNA levels continue to decline in patients with chronic phase chronic myeloid leukemia treated with imatinib for more than 5 years and approximately half of all first-line treated patients have stable undetectable BCR-ABL using strict sensitivity criteria. *Clin Cancer Res* 13:7080–7085, 2007
44. Ross DM, Branford S, Seymour JF, et al. Patients with chronic myeloid leukemia who maintain a complete molecular response after stopping imatinib treatment have evidence of persistent leukemia by DNA PCR. *Leukemia* 24:1719–1724, 2010

45. Bartley PA, Latham S, Budgen B, et al. A DNA real-time quantitative PCR method suitable for routine monitoring of low levels of minimal residual disease in chronic myeloid leukemia. *J Mol Diagn* 17:185–192, 2015
46. Bartley PA, Martin-Harris MH, Budgen BJ, et al. Rapid isolation of translocation breakpoints in chronic myeloid and acute promyelocytic leukaemia. *Br J Haematol* 149:231–236, 2010
47. Bartley PA, Ross DM, Latham S, et al. Sensitive detection and quantification of minimal residual disease in chronic myeloid leukaemia using nested quantitative PCR for BCR-ABL DNA. *Int J Lab Hematol* 32:e222–228, 2010
48. Goh HG, Lin M, Fukushima T, et al. Sensitive quantitation of minimal residual disease in chronic myeloid leukemia using nanofluidic digital polymerase chain reaction assay. *Leuk Lymphoma* 52:896–904, 2011
49. Huggett JF, Whale A. Digital PCR as a novel technology and its potential implications for molecular diagnostics. *Clin Chem* 59:1691–1693, 2013

## TAGDÍJFIZETÉSI FELHÍVÁS

Tisztelettel – ezúton is – tájékoztatjuk, hogy a

### MOT®-tagdíj összege 2017-ben is változatlan,

- 40 év alattiaknak (diplomások): 2000 Ft
- szakdolgozóknak (diplomások is): 2000 Ft
- 40 év feletti diplomásoknak: 5000 Ft
- nyugdíjasoknak, tiszteletbeli tagoknak, PhD-hallgatóknak (max. 4 évig) a tagság ingyenes.

### Társaságunk alapszabálya szerint:

„A tagsági díj minden tárgyév március hó 31. napjáig fizetendő be egy összegben a MOT® pénzügyi számlájára történő átutalással vagy postai úton továbbított csekken.” Kérjük, hogy a honlapon ([www.oncology.hu](http://www.oncology.hu)) ellenőrizze adatainak érvényességét. Megújult honlapunkon lehetősége van tagdíjbefizetése ellenőrzésére, illetve a közvetlen kapcsolatfelvételre titkárságunkkal.

Felhívjuk szíves figyelmét, hogy a Magyar Onkológia folyóiratot csak tagdíjhátralékkal nem rendelkező tagjaink számára postázzuk.

Kétéves hátralék fennállása esetén megindítható a tagsági viszony törlésére irányuló eljárás.

### A MOT® bankszámlaszáma:

OTP Bank,  
**11709002-20335665**

Tisztelettel kérjük, hogy a nevet és pecsétszámát (ha van) a közlemény rovatban szíveskedjék feltüntetni.

Kérjük, hogy

- amennyiben Ön nyugdíjas (és még nem adta meg), a nyugdíjállományba vonulás dátumát és nyugdíjas törzsszámát
- amennyiben Ön hallgató (és még nem adta meg), az iskola nevét és tanulmányai befejezésének várható idejét szíveskedjen megírni.



Tisztelettel és barátsággal üdvözlétünket küldjük:

**Dr. Mangel László**  
a MOT® elnöke

**Dr. Ágoston Péter**  
a MOT® főtájtára

**Dr. Vincze Borbála**  
a MOT® kincstárnoka